

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Pr ratio-DEXAMETHASONE

Dexaméthasone, USP

Comprimés de 0,5 mg et de 4 mg

Corticostéroïde

**Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Canada
M1B 2K9**

**Date de rédaction :
Le 26 février 2013**

Numéro de contrôle de la présentation : 162516

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Pr ratio-DEXAMETHASONE

Dexaméthasone, USP

Comprimés de 0,5 mg et de 4 mg

Corticostéroïde

BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Le tableau I ci-dessous présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de dexaméthasone à 4 mg — dexaméthasone de Technilab Pharma Inc. et Decadron® de Merck Sharp and Dohme, Canada Inc. — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à deux traitements menée chez 26 volontaires de sexe masculin ayant reçu, après répartition aléatoire, une dose unique alors qu'ils étaient à jeun. Parmi les 26 sujets admis dans cette étude (24 + 2 autres), 25 ont terminé le plan croisé. Les analyses pharmacocinétique et statistique ont été effectuées avec les données de 24 sujets évaluable ayant terminé le plan croisé.

Tableau I — Résumé des paramètres de biodisponibilité comparative pour les comprimés de dexaméthasone à 4 mg de Technilab Pharma Inc., et les comprimés Decadron® de Merck Sharp and Dohme, Canada Inc., mesurés après l'administration d'une dose unique de 1 x 4 mg

Paramètre	D'après les données mesurées		Rapport des moyennes géométriques (%) (IC ₉₀ %)
	Technilab Pharma Inc.	Decadron®	
ASC _T (ng·h/mL)	159,93 167,16 (30,48)	168,97 178,23 (34,78)	94,7 (91,4-98,1)
ASC _{inf} (ng·h/mL)	163,54 171,76 (32,54)	173,10 184,05 (38,66)	94,5 (91,0-98,1)
C _{max} (ng/mL)	26,48 27,29 (25,76)	29,15 30,19 (27,08)	90,9 (85,0-97,1)
t _{max} * (h)	1,57 (74,91)	1,72 (51,62)	—
t _{1/2} * (h)	4,21 (18,39)	4,24 (26,23)	—

* Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique.

Les résultats de l'analyse statistique montrent que les comprimés de dexaméthasone à 4 mg de Technilab Pharma Inc., et ceux de Merck Sharp and Dohme, Canada Inc., (Decadron[®]) sont bioéquivalents lorsque administrés en doses uniques chez des sujets à jeun.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

États allergiques

Maîtrise des états allergiques graves ou invalidants ne répondant pas aux traitements classiques : rhinite allergique saisonnière ou apériodique, asthme bronchique, dermatite de contact, dermatite atopique, maladie du sérum, réactions d'hypersensibilité médicamenteuse.

Troubles rhumatismaux et collagénoses

Traitement d'appoint à court terme (épisodes aigus ou exacerbation) des affections suivantes : rhumatisme psoriasique ou polyarthrite rhumatoïde, y compris la polyarthrite rhumatoïde juvénile (certains cas choisis peuvent nécessiter un traitement d'entretien à faibles doses), spondylarthrite ankylosante, bursite aiguë ou subaiguë, ténosynovite aiguë non spécifique, arthrite goutteuse aiguë, arthrose post-traumatique, synovite arthrosique, épicondylite. Traitement des exacerbations ou traitement d'entretien dans certains cas choisis de lupus érythémateux disséminé, cardite rhumatismale aiguë, dermatomyosite, polymyosite systémiques, pseudopolyarthrite rhizomélisque, artérite temporale.

Maladies dermatologiques

Pemphigus, dermatite herpétiforme, érythème polymorphe grave (syndrome de Stevens-Johnson), dermatite exfoliative, mycosis fongoïde, psoriasis grave, dermatite séborrhéique grave.

Maladies ophtalmiques

Réactions inflammatoires ou allergiques chroniques ou aiguës graves touchant les yeux et leurs annexes, telles que la conjonctivite allergique, la kératite, les ulcères marginaux de la cornée d'origine allergique, le zona ophtalmique, l'iritis et l'iridocyclite, la chorioretinite, l'inflammation du segment antérieur, l'uvéite postérieure et la choroïdite diffuses, la névrite optique, l'ophtalmie sympathique.

Troubles endocriniens

Insuffisance surrénalienne primitive ou secondaire (le traitement de premier recours est l'hydrocortisone ou la cortisone; le cas échéant, des analogues synthétiques peuvent être utilisés en association avec des minéralocorticoïdes; chez les enfants, il est particulièrement important d'administrer des minéralocorticoïdes), hyperplasie surrénale congénitale, thyroïdite non suppurative, hypercalcémie associée au cancer.

Maladies respiratoires

Sarcoïdose symptomatique, syndrome de Löffler rebelle aux autres formes de traitement, béryllose, tuberculose pulmonaire disséminée ou fulminante, à condition d'administrer un antituberculeux approprié en concomitance, pneumonie d'aspiration, emphysème pulmonaire, dans les cas où le bronchospasme ou l'œdème bronchique jouent un rôle important, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse (syndrome de Hamman et Rich).

Troubles hématologiques

Purpura thrombocytopénique idiopathique chez les adultes, thrombocytopénie secondaire chez les adultes, anémie hémolytique (auto-immune) acquise, érythroblastopénie, anémie hypoplastique (érythroïde) congénitale.

Maladies néoplasiques

Traitement palliatif des leucémies et des lymphomes chez les adultes et de la leucémie aiguë chez les enfants.

États œdémateux

Induction de la diurèse ou de la rémission de la protéinurie dans le syndrome néphrotique sans urémie, de type idiopathique ou dû au lupus érythémateux disséminé.

Système nerveux

La dexaméthasone peut être utilisée dans les cas d'œdème cérébral associé aux tumeurs cérébrales primitives ou métastatiques, à la neurochirurgie, aux traumatismes crâniens, au syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne et aux AVC (excluant l'hémorragie intracérébrale). La dexaméthasone peut également être employée pour la préparation préopératoire des patients souffrant d'hypertension intracrânienne secondaire à une tumeur cérébrale, ou comme traitement palliatif en cas de néoplasme cérébral récurrent ou inopérable.

Maladies gastro-intestinales

Traitement d'appoint dans la prise en charge de la colite ulcéreuse et de l'entérite régionale.

Usages divers

Méningite tuberculeuse avec bloc ou menace de bloc sous-arachnoïdien, à condition d'administrer un antituberculeux approprié en concomitance, trichinose avec atteinte neurologique ou myocardique, réaction inflammatoire dentaire postopératoire. Traitement des exacerbations ou traitement d'entretien dans certains cas choisis de lupus érythémateux disséminé ou de cardite rhumatismale aiguë. En association avec l'ondansétron pour le traitement des nausées et des vomissements associés au cisplatine ou aux autres anticancéreux émétogènes.

La dexaméthasone est également utilisée dans le diagnostic de l'hypercorticisme et dans le traitement prophylactique anténatal de la détresse respiratoire du nouveau-né.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au produit ou aux ingrédients de la préparation, mycoses générales, administration de vaccins vivants chez les patients recevant des corticostéroïdes en doses immunosuppressives (voir **MISES EN GARDE**).

MISES EN GARDE

Infections : On recommande, en cas de stress inhabituel, d'augmenter la posologie des agents à action rapide avant, pendant et après l'événement stressant chez les patients sous corticothérapie.

L'administration de vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent des corticostéroïdes en doses immunosuppressives. Dans le cas des vaccins bactériens ou viraux inactivés, il est possible que la formation d'anticorps sériques prévue ne soit pas observée chez les patients qui reçoivent des corticostéroïdes en doses immunosuppressives. Toutefois, les patients sous corticothérapie substitutive, comme dans le cas de la maladie d'Addison par exemple, peuvent recevoir des vaccins.

L'emploi de la dexaméthasone dans le traitement de la tuberculose active devrait être limité aux cas de tuberculose fulminante ou disséminée dans lesquels le corticostéroïde est utilisé en association avec un antituberculeux approprié. Étant donné que les corticostéroïdes peuvent entraîner une réactivation de la maladie, les patients atteints de tuberculose latente ou réagissant positivement au test à la tuberculine doivent être surveillés de près si une corticothérapie est indiquée. En cas de corticothérapie prolongée, ces patients doivent recevoir un traitement chimioprophylactique contre la tuberculose.

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et de nouvelles infections peuvent être contractées pendant leur emploi. L'administration de corticostéroïdes peut entraîner une diminution de la résistance aux infections et rendre la localisation de ces dernières impossible. Si une corticothérapie doit être administrée chez un patient présentant une infection bactérienne, un traitement anti-infectieux approprié doit également être amorcé. Les patients exposés à certaines infections particulières, comme la rougeole ou la varicelle, devraient demander conseil à leur médecin. À moins qu'ils soient nécessaires pour maîtriser les réactions médicamenteuses dues à l'amphotéricine B, les corticostéroïdes ne devraient pas être utilisés en présence d'infections fongiques systémiques, car ils peuvent les exacerber. En outre, des cas d'hypertrophie et d'insuffisance cardiaques ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'amphotéricine B en concomitance avec de l'hydrocortisone.

En présence de paludisme cérébral, l'emploi des corticostéroïdes est associé à une prolongation du coma et à une augmentation de la fréquence des cas de pneumonie et d'hémorragie gastro-intestinale.

Les corticostéroïdes pouvant activer une amibiase latente, on recommande d'exclure la possibilité d'une amibiase latente ou active avant de commencer une corticothérapie chez tout patient qui a séjourné dans les tropiques pendant un certain temps ou qui souffre de diarrhée inexplicée.

En raison du risque de perforation de la cornée, les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'herpès oculaire.

L'administration prolongée de corticostéroïdes peut entraîner des cataractes sous-capsulaires postérieures ou un glaucome avec possibilité de lésions du nerf optique. Elle peut également favoriser la survenue de surinfections oculaires fongiques ou virales.

Il semble, selon la documentation médicale, qu'il existe une association entre l'emploi des corticostéroïdes et la rupture de la paroi libre du ventricule gauche après un infarctus récent du myocarde; par conséquent, l'administration d'une corticothérapie doit être faite avec prudence chez de tels patients.

Équilibre hydro-électrolytique

L'administration de doses moyennes ou élevées d'hydrocortisone ou de cortisone peut entraîner une hausse de la tension artérielle, une rétention hydrosodée ainsi qu'une augmentation de l'excrétion du potassium. Ces effets sont moins probables avec les dérivés synthétiques, sauf si les doses sont élevées. Les patients sous corticothérapie peuvent devoir limiter leur consommation de sel et prendre des suppléments de potassium. Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion du calcium.

Altération de la fonction rénale

L'utilisation de corticostéroïdes peut causer de l'œdème en présence de néphropathie avec taux de filtration glomérulaire fixe ou diminué. On doit donc faire preuve d'une certaine prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale, de glomérulonéphrite aiguë ou de néphrite chronique.

Effets gastro-intestinaux

L'association entre l'ulcération gastro-duodénale et la corticothérapie demeure controversée, mais les corticostéroïdes peuvent néanmoins masquer les symptômes d'ulcère gastro-duodéal. Perforation ou hémorragie peuvent survenir sans douleur appréciable.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui souffrent de diverticulite ou qui ont récemment subi une anastomose intestinale, ainsi que chez les patients qui souffrent d'ulcère gastro-duodéal actif ou latent ou de colite ulcéreuse non spécifique, s'il y a risque de perforation, d'abcès ou d'autre infection pyogène imminents.

Immunosuppression

Les patients sous corticothérapie ne doivent pas se faire vacciner contre la varicelle. Du reste, en raison du risque de complications neurologiques et d'absence de formation d'anticorps, l'administration d'autres vaccins ne devrait généralement pas être entreprise chez ces patients, en particulier s'ils reçoivent de fortes doses de corticostéroïdes. Les patients sous corticothérapie

substitutive peuvent recevoir des vaccins. Les corticostéroïdes peuvent supprimer la réaction aux tests cutanés.

Suppression surrénalienne

L'interruption soudaine d'une corticothérapie prolongée peut entraîner un syndrome de sevrage ainsi qu'une insuffisance surrénalienne secondaire, caractérisée par les symptômes suivants : nausées, fatigue, anorexie, dyspnée, hypotension, hypoglycémie, myalgie, fièvre, malaises, arthralgie, étourdissements, desquamation cutanée et évanouissement. Comme ce type d'insuffisance relative peut persister pendant plusieurs mois après l'interruption du traitement, l'hormonothérapie doit être reprise en cas d'événement stressant survenant durant cette période. Si le patient reçoit déjà des corticostéroïdes, il pourrait alors être nécessaire d'en augmenter la posologie. Du reste, étant donné que la sécrétion des minéralocorticoïdes peut être réduite, il pourrait être nécessaire d'en administrer au patient et/ou de lui donner du sel.

Hypersensibilité

De rares cas de réaction anaphylactoïde ont été signalés chez des patients ayant reçu des corticostéroïdes par voie parentérale, raison pour laquelle des mesures appropriées doivent être prises avant l'administration, en particulier chez les patients qui ont des antécédents d'allergie médicamenteuse. Certaines préparations de corticostéroïdes contiennent de la tartrazine et du bisulfite de sodium, deux substances qui peuvent causer de graves réactions allergiques chez les personnes sensibles à ces agents.

Grossesse

Certaines études ont montré que l'administration de fortes doses de corticostéroïdes à la mère peut causer des malformations fœtales chez l'animal. Étant donné que les effets de la corticothérapie sur la reproduction n'ont pas fait l'objet d'études appropriées chez l'être humain, on ne doit employer les corticostéroïdes chez les femmes enceintes, nubiles ou qui allaitent que si les bienfaits du médicament l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus. Les corticostéroïdes traversent le placenta. Les signes d'hypocorticisme doivent être surveillés de près chez les nourrissons dont la mère a reçu de fortes doses de corticostéroïdes durant la grossesse.

Allaitement

Les corticostéroïdes sont excrétés dans le lait maternel et pourraient de ce fait interrompre la croissance, perturber la production des corticostéroïdes endogènes ou causer d'autres effets indésirables. On recommande de déconseiller l'allaitement aux mères qui reçoivent des corticostéroïdes en doses pharmacologiques.

Enfants

En raison du risque d'interruption de la croissance, l'administration prolongée de corticostéroïdes doit si possible être évitée chez les nourrissons et les enfants. Si la corticothérapie est jugée

essentielle, envisager une administration aux deux jours, afin de réduire au minimum cet effet secondaire. Surveiller la croissance et le développement de près.

PRÉCAUTIONS

Étant donné que les complications de la corticothérapie dépendent du schéma posologique, il faut évaluer au cas par cas si les avantages potentiels l'emportent sur les risques, en tenant compte de la dose et de la durée du traitement ainsi que de la fréquence posologique optimale, à savoir administration quotidienne ou intermittente. On recommande d'utiliser la plus faible dose possible et, lorsque la posologie peut enfin être réduite, de diminuer la dose de manière graduelle.

L'insuffisance surrénalienne secondaire induite par ce médicament peut être due à une interruption trop rapide du traitement, aussi cet effet indésirable peut-il être moins important si la posologie est réduite graduellement. Comme ce type d'insuffisance relative peut persister pendant plusieurs mois après l'interruption du traitement, la corticothérapie doit être reprise en cas d'événement stressant survenant durant cette période. Si le patient reçoit déjà des corticostéroïdes, il pourrait alors être nécessaire d'en augmenter la posologie. Du reste, étant donné que la sécrétion des minéralocorticoïdes peut être réduite, on recommande d'en administrer au patient et/ou de lui donner du sel en concomitance.

Les corticostéroïdes doivent être utilisés avec prudence en cas de colite ulcéreuse non spécifique s'il y a risque de perforation, d'abcès ou d'autre infection pyogène imminents, ainsi qu'en présence de diverticulite, d'anastomose intestinale récente, d'ulcère gastro-duodéal actif ou latent, d'insuffisance rénale, d'hypertension, d'ostéoporose ou de myasthénie grave. Les signes d'irritation péritonéale consécutive à la perforation gastro-intestinale chez les patients sous corticothérapie à doses élevées peuvent être peu nombreux, voire inexistantes. L'embolie graisseuse a été signalée comme étant une complication possible de l'hypercortisolisme.

L'effet des corticostéroïdes est plus prononcé chez les patients qui souffrent d'hypothyroïdie ou de cirrhose.

Des troubles psychiques peuvent survenir pendant la corticothérapie, troubles qui vont de l'euphorie à des manifestations psychotiques franches, en passant par l'insomnie, les sautes d'humeurs, des modifications de la personnalité et une dépression profonde. Ces réactions s'observent parfois à la suite d'une diminution brusque de la posologie ou pendant un traitement à doses pulsées. Les corticostéroïdes peuvent aggraver une instabilité émotionnelle ou une tendance psychotique préexistantes.

Chez certains patients, les stéroïdes augmentent ou diminuent le nombre de spermatozoïdes ainsi que leur motilité.

Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante d'AAS ou d'autres AINS et de corticostéroïdes doit se faire avec prudence chez les patients qui souffrent d'hypoprothrombinémie.

La phénytoïne, le phénobarbital, l'éphédrine et la rifampine peuvent entraîner une augmentation de la clairance métabolique des corticostéroïdes, laquelle, se soldant par une diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité physiologique du médicament, peut nécessiter un ajustement posologique de la corticothérapie. Comme ces interactions peuvent également perturber le test de freinage par la dexaméthasone, les résultats de ce dernier doivent être interprétés avec prudence chez les patients qui reçoivent l'un ou l'autre de ces agents.

De faux négatifs au test de freinage par la dexaméthasone ont été signalés chez des patients sous indométhacine.

Le temps de Quick doit être vérifié fréquemment chez les patients sous anticoagulants coumariniques qui reçoivent des corticostéroïdes en concomitance, car selon certains comptes rendus, les corticostéroïdes entraînent une diminution de la réponse à ces anticoagulants. Les études ont montré que l'ajout d'un corticostéroïde produit généralement une inhibition de la réponse aux anticoagulants coumariniques, mais certains comptes rendus, conflictuels, font état d'une potentialisation, interaction que ces études ne confirment pas.

Les signes d'hypokaliémie doivent être surveillés de près chez les patients sous diurétiques kaliurétiques qui reçoivent des corticostéroïdes en concomitance.

Les corticostéroïdes peuvent perturber le test au nitro bleu de tétrazolium et produire de faux résultats négatifs dans le dépistage d'infections bactériennes.

Les patients qui reçoivent des médicaments qui dépriment le système immunitaire sont plus vulnérables aux infections que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir des conséquences plus graves, voire mortelles, chez les enfants non immunisés ou les adultes sous corticothérapie. Les enfants non immunisés et les adultes qui n'ont jamais contracté ces maladies doivent prendre grand soin d'éviter toute exposition durant la corticothérapie. Le risque de contracter une infection disséminée varie d'une personne à l'autre et peut être lié à la dose de corticostéroïdes, à la voie d'administration et à la durée du traitement, de même qu'à la maladie sous-jacente. Les patients qui ont été exposés doivent consulter un médecin immédiatement. En cas d'exposition à la rougeole, il peut être indiqué d'administrer des immunoglobulines provenant de plusieurs donneurs par voie intramusculaire en guise de traitement prophylactique. En cas d'exposition à la varicelle, il peut être indiqué d'administrer des immunoglobulines contre le virus varicelle-zona (VZIG) en guise de traitement prophylactique (se reporter aux monographies respectives des VZIG et des IG pour connaître les renseignements posologiques complets). Si la varicelle se développe, envisager l'administration d'antiviraux.

L'utilisation en présence de myasthénie grave nécessite une surveillance étroite en milieu hospitalier, car une aggravation passagère des symptômes peut précéder l'amélioration clinique et entraîner une détresse respiratoire.

L'administration prolongée de corticostéroïdes a été associée à la nécrose avasculaire ou aseptique de la tête fémorale, cependant cet effet a également été observé chez des patients ayant reçu un traitement de courte durée, mais à fortes doses. Les risques sont plus élevés chez les

patients prédisposés en raison d'une maladie comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire : Les corticostéroïdes peuvent diminuer la capture de l'iode-131 (^{131}I) et donner de faux résultats négatifs dans le dépistage d'infections bactériennes par le test au nitro bleu de tétrazolium.

EFFETS INDÉSIRABLES

Perturbations hydro-électrolytiques : Rétention sodique, rétention liquidienne, insuffisance cardiaque chez les patients vulnérables, hypokaliémie, alcalose hypokaliémique, hypertension.

Appareil locomoteur : Faiblesse musculaire, myopathie stéroïdienne, diminution de la masse musculaire, ostéoporose, fractures par tassement vertébral, nécrose aseptique de la tête et de la diaphyse fémorales, fractures pathologiques des os longs, rupture tendineuse.

Appareil digestif : Nausées, vomissements, anorexie (susceptible d'entraîner une perte de poids), augmentation de l'appétit (susceptible d'entraîner un gain pondéral), diarrhée ou constipation, distension abdominale, pancréatite, irritation gastrique et œsophagite ulcéreuse, ulcère gastroduodénal avec possibilité de perforation et d'hémorragie, perforation de l'intestin grêle et du côlon, en particulier en cas d'entéropathie inflammatoire.

Peau : Troubles de la cicatrisation, amaigrissement et fragilisation de la peau, pétéchies et ecchymoses, érythème facial, stries, hirsutisme, éruptions acnéiformes, absence de réaction aux tests cutanés, réactions d'hypersensibilité telles que dermatite allergique, urticaire, œdème de Quincke.

Système nerveux : Convulsions, hypertension intracrânienne avec œdème papillaire (syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) en association avec l'interruption de la corticothérapie, vertiges, céphalées, perturbations psychiques, névrite, paresthésie.

Système endocrinien : Diminution de la tolérance aux glucides, hyperglycémie, glycosurie, augmentation des besoins en hypoglycémifiants oraux ou en insuline chez les diabétiques, manifestation d'un diabète latent, irrégularités menstruelles, apparition d'un état cushingoïde, arrêt de la croissance chez les enfants, absence de réponse surrénalienne et hypophysaire secondaire au traitement, en particulier en présence d'événements stressants, comme un traumatisme, une chirurgie ou une maladie, hirsutisme, sudation accrue.

Effets oculaires : Augmentation de la pression intraoculaire, glaucome, exophtalmie, cataractes sous-capsulaires postérieures.

Effets métaboliques : Bilan azoté négatif en raison du catabolisme des protéines.

Effets psychiques : Hallucinations, psychose, euphorie, changements thymiques.

Appareil cardiovasculaire : Thromboembolie, embolie graisseuse, hypercholestérolémie, accélération de l'athérosclérose, arythmies cardiaques ou modifications de l'ÉCG en raison de la carence en potassium, syncope, aggravation de l'hypertension, rupture myocardique après un IM récent. Des cas d'arythmies cardiaques et des cas d'arrêt cardiaque ou de collapsus circulatoire fatals ont été signalés après l'administration i.v. rapide (sur < 10 minutes) de > 0,5 g de méthylprednisolone.

Effets hématologiques : Leucocytose, thrombocytopénie, lymphopénie.

Autres effets : Hypersensibilité, thrombophlébite, gain pondéral, augmentation de l'appétit, nausées, malaises, hoquet, angéite nécrosante, insomnie, réaction anaphylactoïde. Les corticostéroïdes peuvent également aggraver ou masquer une infection en cours.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote connu, cependant le lavage gastrique est recommandé. Le surdosage aigu est rarement un problème clinique, même après l'ingestion de doses importantes, mais en cas de surdosage chronique, il faut réduire la posologie minutieusement, afin d'éviter la survenue d'une insuffisance surrénalienne.

Dépendamment de leur gravité, l'anaphylaxie et les réactions d'hypersensibilité peuvent être traitées avec des antihistaminiques, avec ou sans épinéphrine. On recommande également le recours aux mesures de soutien générales.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les besoins étant variables d'un sujet à l'autre, la posologie doit être personnalisée en fonction de la gravité de l'affection et de la réponse du patient. La dose initiale habituelle se situe entre 0,5 et 15 mg/jour, selon la maladie traitée. Dans le cas des nourrissons et des enfants, les doses recommandées doivent généralement être réduites, mais la posologie doit être établie en fonction de la gravité de la maladie plutôt que de l'âge du patient ou de son poids.

La corticothérapie constitue un traitement d'appoint et non pas un traitement de rechange; le traitement classique de la maladie à traiter doit donc être administré conformément aux indications.

Après quelques jours d'administration, il faut soit réduire la posologie, soit mettre graduellement fin au traitement.

De fortes doses peuvent être administrées s'il faut soulager rapidement une affection aiguë, doses qui d'ailleurs peuvent devoir demeurer élevées pendant une courte période. Par la suite, lorsque les symptômes ont été maîtrisés, on doit poursuivre le traitement avec la plus petite dose permettant de soulager le patient sans produire d'effets hormonaux excessifs.

Les maladies chroniques sont sujettes à des périodes de rémission spontanée. Lors de telles périodes, la corticothérapie doit être interrompue graduellement.

Les épreuves de laboratoire courantes que sont, par exemple, l'analyse d'urine, la glycémie postprandiale (à 2 heures), la mesure de la tension artérielle et du poids et la radiographie pulmonaire devraient être effectuées à intervalles réguliers chez les patients qui suivent un traitement prolongé et, si de fortes doses sont administrées, la mesure périodique de la kaliémie devrait s'y ajouter.

La dexaméthasone peut être substituée à tout autre glucocorticoïde, à condition qu'un ajustement posologique approprié s'ensuive.

Pour faciliter la substitution, le tableau II ci-après présente les doses équivalentes, en milligrammes, entre la dexaméthasone et d'autres glucocorticoïdes.

Tableau II — Doses équivalentes (en milligrammes) entre divers corticostéroïdes

Dexaméthasone	0,75 mg
Méthylprednisolone et triamcinolone	4 mg
Prednisolone et prednisone	5 mg
Hydrocortisone	20 mg
Cortisone	25 mg

La dexaméthasone est, milligramme pour milligramme, à peu près aussi puissante que la bétaméthasone, 4 à 6 fois plus puissante que la méthylprednisolone et la triamcinolone, 6 à 8 fois plus puissante que la prednisone et la prednisolone, 25 à 30 fois plus puissante que l'hydrocortisone et environ 35 fois plus puissante que la cortisone. En doses anti-inflammatoires équipotentes, la dexaméthasone est presque entièrement dépourvue du pouvoir de rétention sodée de l'hydrocortisone et des dérivés qui lui sont apparentés de près.

Recommandations posologiques spécifiques : Initialement faible (0,5 à 1 mg par jour), la posologie utilisée pour le traitement des états chroniques généralement non mortels — comme entre autres les affections endocriniennes et les troubles rhumatismaux chroniques, les états œdémateux, les maladies respiratoires et gastro-intestinales, certains troubles dermatologiques et affections hématologiques — doit augmenter graduellement, jusqu'à ce qu'elle atteigne la plus petite dose permettant de soulager les symptômes efficacement.

Le médicament peut être administré 2, 3 ou 4 fois par jour.

Pour le traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales, la dose quotidienne habituelle est de 0,5 à 1,5 mg.

Dans le cas des affections aiguës non mortelles, comme entre autres les états allergiques, les maladies ophtalmiques et les troubles rhumatismaux aigus ou subaigus, la posologie se situe entre 2 et 3 mg par jour, mais certains patients peuvent avoir besoin de doses plus élevées. Étant donné

que ces affections sont spontanément résolutive, il n'est généralement pas nécessaire d'administrer de traitement d'entretien prolongé.

Prophylaxie antiémétique durant une chimiothérapie émétogène : L'efficacité de la prophylaxie antiémétique, durant la chimiothérapie émétogène, est plus élevée lorsque de la dexaméthasone est administrée en concomitance avec l'ondansétron. Plusieurs schémas posologiques ont été utilisés dans les études cliniques, mais dans le cas de cette combinaison particulière, le schéma suivant est conseillé : administrer une perfusion de 8 à 20 mg de dexaméthasone sur une période de 5 à 15 minutes juste avant la chimiothérapie, suivie par 4 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures, ou par 8 mg par voie orale toutes les 8 heures, puis diminuer graduellement soit la teneur de la dexaméthasone, soit la fréquence d'administration, sur 2 à 3 jours. En général, la durée totale du traitement pour cette indication ne devrait pas dépasser celle de la chimiothérapie plus 5 jours. Une autre possibilité consiste à administrer de la dexaméthasone injectable par perfusion intraveineuse plutôt que d'employer une préparation orale et d'utiliser divers schémas posologiques.

Le schéma posologique du tableau III, qui combine les voies parentérale et orale, est suggéré dans les cas aigus de troubles allergiques spontanément résolutifs ou d'exacerbation aiguë d'un trouble allergique chronique (p. ex. rhinite allergique aiguë, crise d'asthme bronchique allergique saisonnier, urticaire médicamenteuse et dermatoses de contact).

Tableau III — Schéma posologique

Jour		Dose quotidienne totale (mg)	Nombre de comprimés à 0,5 mg
1	1 ou 2 mL i.m. de phosphate de dexaméthasone injectable (4 mg/mL)	4 ou 8	
2	2 comprimés de dexaméthasone (0,5 mg) 2 fois par jour	2,0	4
3	2 comprimés de dexaméthasone (0,5 mg) 2 fois par jour	2,0	4
4	1 comprimé de dexaméthasone (0,5 mg) 2 fois par jour	1,0	2
5	1 comprimé de dexaméthasone (0,5 mg) 2 fois par jour	1,0	2
6	1 comprimé de dexaméthasone (0,5 mg) par jour	0,5	1
7	1 comprimé de dexaméthasone (0,5 mg) par jour	0,5	1
8	Visite de suivi		

Dans le cas des maladies chroniques potentiellement mortelles, comme le lupus érythémateux disséminé, le pemphigus ou la sarcoïdose symptomatique, la dose initiale recommandée est de 2 à 4,5 mg par jour, mais certains patients peuvent avoir besoin de doses plus élevées.

En cas de maladie aiguë menaçant le pronostic vital (p. ex. cardite rhumatismale aiguë, poussée de lupus érythémateux disséminé, réactions allergiques graves, pemphigus, maladies néoplasiques), la posologie initiale est de 4 à 10 mg par jour, en au moins 4 doses fractionnées.

L'épinéphrine est l'agent auquel on doit avoir immédiatement recours dans les cas de réaction allergique grave. La dexaméthasone est utile soit comme traitement concomitant, soit comme traitement d'appoint.

Œdème cérébral, lorsqu'un traitement d'entretien est nécessaire : L'administration de 2 mg 2 ou 3 fois par jour peut être efficace pour le traitement palliatif des patients atteints d'une tumeur cérébrale récurrente ou inopérable. Employer la plus petite dose nécessaire à la maîtrise de l'œdème cérébral.

Dans le syndrome génito-surrénal, l'administration quotidienne de 0,5 à 1,5 mg peut maintenir l'enfant en rémission et prévenir la récurrence d'excrétion anormale des 17-cétostéroïdes.

Dans le traitement à doses massives de certaines maladies, tels la leucémie aiguë, le syndrome néphrotique et le pemphigus, la dose recommandée est de 10 à 15 mg par jour. Les signes de réactions graves doivent être surveillés de très près chez les patients qui reçoivent des doses de cette ampleur.

Test de freinage à la dexaméthasone

1. Syndrome de Cushing : Administrer 1 mg par voie orale à 23 heures. Le lendemain, prélever un échantillon sanguin à 8 heures en vue du dosage du cortisol plasmatique. Pour des résultats plus précis, administrer 0,5 mg de dexaméthasone *per os* toutes les 6 heures pendant 48 heures. Recueillir les urines de 24 heures pour la détermination de l'excrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes.
2. Distinction entre le syndrome de Cushing par excès d'ACTH hypophysaire du syndrome de Cushing dû à une autre cause : Administrer 2 mg de dexaméthasone *per os* toutes les 6 heures pendant 48 heures. Recueillir les urines de 24 heures pour la détermination de l'excrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Comprimés de 0,5 mg : Un comprimé sécable blanc en forme de pentagone plat à bords biseautés portant la marque TEC 0.50 sur un côté contient 0,5 mg de dexaméthasone. Ingrédients non médicinaux (en ordre alphabétique) : amidon de maïs pré-gélatinisé, lactose, phosphate dicalcique dihydraté et stéarate de magnésium. Flacons de 100 comprimés.

Comprimés de 4 mg : Un comprimé sécable blanc en forme de pentagone plat à bords biseautés portant la marque TEC 4 sur un côté contient 4 mg de dexaméthasone. Ingrédients non médicinaux (en ordre alphabétique) : amidon de maïs pré-gélatinisé, lactose, phosphate dicalcique dihydraté et stéarate de magnésium. Flacons de 50 et de 100 comprimés.

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

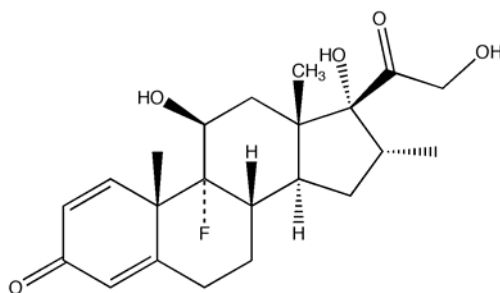
Pr ratio-DEXAMETHASONE

Dénomination systématique : (11 β ,16 α)-9-Fluoro-11,17,21-trihydroxy-16-méthylpregna-1,4-diène-3,20-dione

9 α -Fluoro-16 α -méthylprednisolone

Formule moléculaire : C₂₂H₂₉FO₅

Formule développée :



Masse moléculaire : 392,45

Aspect physique : Poudre cristalline inodore de couleur blanche ou presque blanche.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, la dexaméthasone se dissout modérément dans l'acétone, l'alcool, le dioxane et le méthanol, un peu dans le chloroforme et très peu dans l'éther.